



TITLE:

# 膀胱癌の放射線治療と $\beta$ -glucuronidase

AUTHOR(S):

竹中, 生昌; 池田, 嘉之

---

CITATION:

竹中, 生昌 ...[et al]. 膀胱癌の放射線治療と $\beta$ -glucuronidase. 泌尿器科紀要 1974, 20(1): 23-31

ISSUE DATE:

1974-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121611>

RIGHT:

膀胱癌の放射線治療と  $\beta$ -glucuronidase

鳥取大学医学部泌尿器科学教室（主任：後藤 甫教授）

竹 中 生 昌  
池 田 嘉 之THE EFFECT OF THE RADIOTHERAPY ON URINARY  
AND SERUM  $\beta$ -GLUCURONIDASE ACTIVITY  
IN THE BLADDER CARCINOMA

Ikumasa TAKENAKA and Yoshiyuki IKEDA

*From the Department of Urology, Tottori University School of Medicine  
(Director: Prof. H. Goto, M.D.)*

Urinary and serum  $\beta$ -glucuronidase was determined by Tsukamoto's method as a biochemical index of therapeutic effect of radiation therapy of bladder tumor.

The patients were divided into four groups, bladder tumor (Group 1), tumor of the kidney and renal pelvis (Group 2), prostatic carcinoma (Group 3), and urolithiasis and inflammation (Group 4).

Over 70% of patients with bladder tumor showed  $\beta$ -glucuronidase higher than 1000 U. Group 2 and 3 also showed high  $\beta$ -glucuronidase level but Group 4 the level within normal range.

Urinary  $\beta$ -glucuronidase remarkably elevated along the course of irradiation, transiently decreased at 2000 rads, again increased at 3,000~4,000 rads, and finally decreased at 6,000 rads.

Administration of Glucaron, an inhibitor of  $\beta$ -glucuronidase, resulted in decrease of the enzyme level in all the recurrent tumor cases. The level, however, again increased along with growth of tumor.

In the cases whose radiation therapy was completed,  $\beta$ -glucuronidase started to elevate regardless the course of tumor itself.

Above results proved that urinary  $\beta$ -glucuronidase is released into circulation from the tumor itself undergoing cellular degeneration due to radiation therapy. Urinary  $\beta$ -glucuronidase is a good biochemical index to know if sensitivity to radiation therapy exists or not.

## 緒 言

膀胱腫瘍の治療は、それぞれの施設で、泌尿器科医の得意とする方法でおこなわれており、決まった方法はない。したがってその遠隔成績も報告者により異なっている。従来放射線治療は、手術が不可能な症例に対しておこなわれる傾向にあったが、最近<sup>60</sup>Co、ベータトロン、リニアアクセラレーターなど超高圧放射線発生装置の開発によって、放射線照射単独あるいは手

術療法、化学療法剤との併用による治療成績の向上が報告され<sup>2, 8, 21, 24)</sup>、癌治療の方向を大きく変えてきている。

鳥取大学病院においても、膀胱腫瘍に対しては、外科的手術療法と放射線治療による遠隔成績に差がないことから<sup>10, 17, 18)</sup>、まず放射線照射をおこなうことを原則としている。そしてその後の経過によって、放射線照射の継続あるいは手術療法への変更をおこなうようにしているが、その経時的効果の判定として、X線検

査、内視鏡検査のほかに、routine 検査として、Papanicolaou 法による尿中細胞診をおこない、その成績についてはすでに報告した<sup>6)</sup>。

今回は悪性腫瘍などに高値を示し<sup>1)</sup>、とくに膀胱腫瘍の発生に重要な関連を有する<sup>2)</sup>といわれている  $\beta$ -glucuronidase (以下  $\beta$ -G と略す) に注目してみた。すなわち本酵素が腫瘍の消長とともに変動するものであるならば、放射線治療効果の判定基準として生化学的なアプローチが可能になると考え、放射線治療施行中の膀胱腫瘍患者について、経時的に血清および尿中  $\beta$ -G 値を測定した。

## 対 象

1971年1月より72年12月までに、鳥取大学病院にて膀胱腫瘍の診断のもとに放射線治療をおこなった40例を対象とした。

線源は  $^{60}\text{Co}$ 、ベータトロンを用いて、3～6週間に3,000～6,000 rads 照射したが、この間 1,000 rads ごとに血清および尿中  $\beta$ -G 値を測定した。

対照群としては、非腫瘍性疾患ならびに膀胱腫瘍以外の尿路性器腫瘍患者についておこなった。

## $\beta$ -G の測定

従来用いられていた phenolphthalein mono-glucuronide の代りに、塚本試薬として発売されている p-nitrophenyl glucuronide を用いた。

### 1. 検体

尿は24時間尿の全尿量を測定後、全尿の一部を採取し、0～4℃ の冷暗所に保存した。血清は日内変動を考慮して、朝7時に採血し、血清を分離後保存した。

### 2. 試薬

① 基質：0.1 M p-nitrophenyl  $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid (純正化学 K.K.)  $\Rightarrow$  NDG (以下 NDG と略す)。

② 酸性緩衝液：0.1 M 酢酸緩衝液 (血清用 pH 4.0, 尿用 pH 4.7)。

③ アルカリ性緩衝液：0.1 M 水酸化ナトリウム溶液。

### 3. 定量操作

0.1 M 酢酸緩衝液	0.8 ml
↓	
0.1 M NDG	0.1 ml 加
↓	
38℃ water bath 10分間加温	
↓	
検体 (尿または血清)	0.1 ml 加
↓	
38℃ にて incubation	
尿 15時間	
血清 10時間	
↓	
0.1 N NaOH 緩衝液	0.1 ml 加

蒸 留 水 4.0 ml 加  
↓  
分 光 光 度 計 400 m $\mu$  にて比色

### 4. 計算

標準曲線を使って、遊離した p-nitrophenol の  $\mu\text{g}$  数を求め、次の計算式より、100 ml, 1 時間当りの  $\mu\text{g}$  数であらわす。

$$\frac{\text{遊離 p-nitrophenol } \mu\text{g}}{\text{被検液量}} \times \frac{100}{\text{保温時間}} = \text{単位/dl/hr}$$

### 5. 正常値

本法による私たちの測定条件のもとでの正常範囲は、標準曲線などから、尿=1000単位 /dl/hr, 血清 500 単位 /dl/hr と設定した。

## 成 績

### 1. 各種疾患と $\beta$ -G 値 (Fig. 1, 2)

膀胱腫瘍と比較するため、対照として①腎腫瘍、②前立腺癌および肥大症、③尿石症などその他の良性疾患についても測定した。

尿中  $\beta$ -G 値：膀胱腫瘍では最高4,800単位という高値を示したものもあったが、40例中1,000単位以上の異常値を示したものは28例(70%)であった。しかし正常値を示した30%には、組織学的にも、内視鏡的にも腫瘍をみとめた。また腎腫瘍、前立腺疾患では全例が高値であった。これに対し、良性の疾患群では11例中

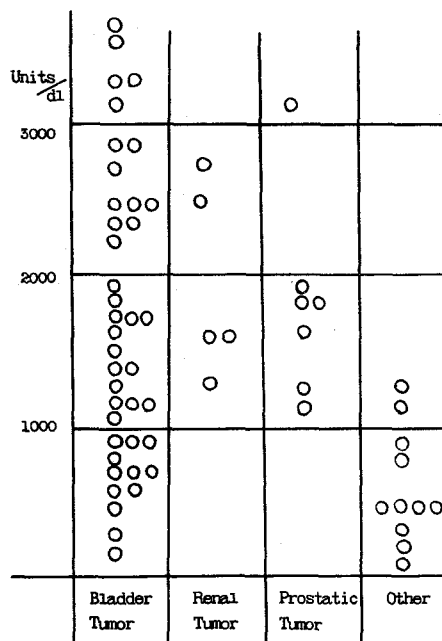
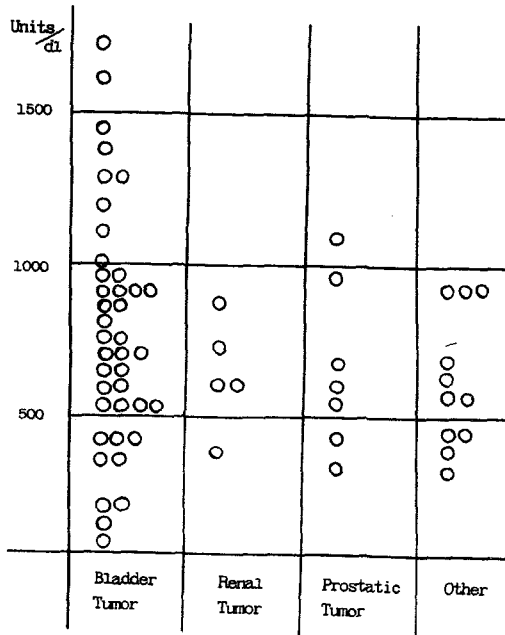


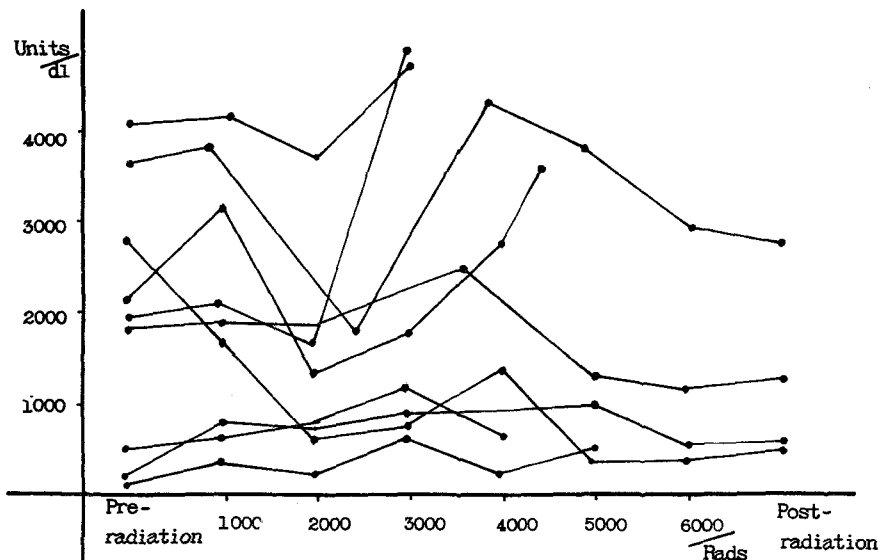
Fig. 1. Urinary  $\beta$ -glucuronidase.

Fig. 2. Serum  $\beta$ -glucuronidase.

2例(18%)に異常値を示した。

血清  $\beta$ -G 値：500単位以上の高値を示したものは膀胱腫瘍40例中31例(77.5%)，腎腫瘍80%，前立腺腫瘍71%であったのに対して，良性疾患群でも64%にみられ，腫瘍疾患でとくに有意の差があるとはいえなかった。

## 2. 放射線照射と $\beta$ -G 値の変動(Fig. 3, 4)

Fig. 3. Urinary  $\beta$ -glucuronidase during radiotherapy.

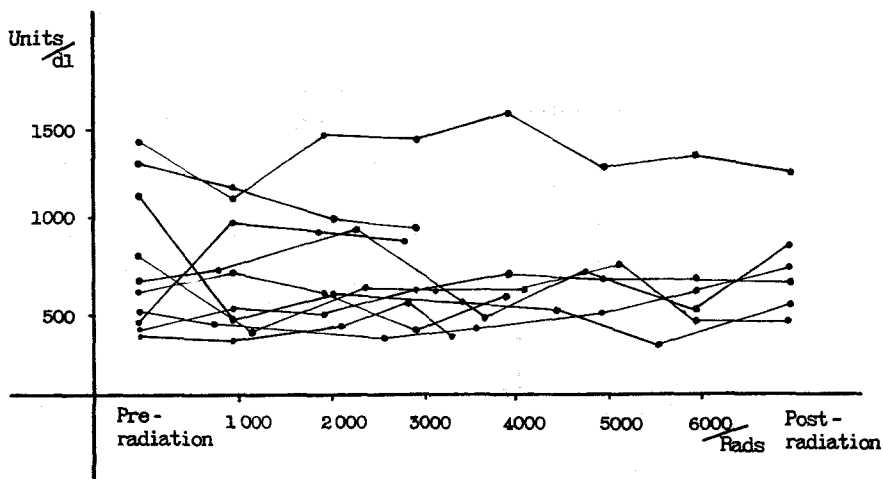
放射線治療にともなう血清および尿中酵素の変化をみるために，1,000rads ごとに膀胱腫瘍患者の尿中および血清  $\beta$ -G 値を測定し，経時的变化を検討した。

尿中  $\beta$ -G 値：3,000～6,000 rads 照射した膀胱腫瘍患者9例について測定したが，照射前正常範囲にあった症例と，異常値を示していた症例では，その変動にいちじるしい差がみられた。すなわち，1,000単位以下の正常域群では，1例に3,000 rads 時に1,200単位の高値を示したが，4,000 rads でふたたび下降し，とくに放射線照射による変化を指摘できなかった。

これに対して，異常高値群では，6例中1例を除いて1,000 rads で上昇し，なかには50%以上の増加をみた症例もある。しかし2,000 rads になると，反対に下降し，照射前よりも低値を示した。さらに3,000～4,000 rads ではふたたび上昇し1例を除いては照射前および1,000 rads 時の値をも超えて急激に上昇した。

5,000 rads 以上照射した症例は，腫瘍の消失あるいは手術療法への変更のため，わずか2例であったが，いずれも減少傾向を示し，6,000 rads 終了時には照射前にくらべて低値を示した。

血清  $\beta$ -G 値：膀胱腫瘍10例について，放射線照射による経時的变化をみた。照射前正常値を示した4例では，1例に1,000 rads 後著明に増加し，約2倍の高値を示した。また3例には，とくに著しい変化がみられなかったが，6,000 rads 照射終了時には，2例において照射前の値を超えて異常値を示した。また500

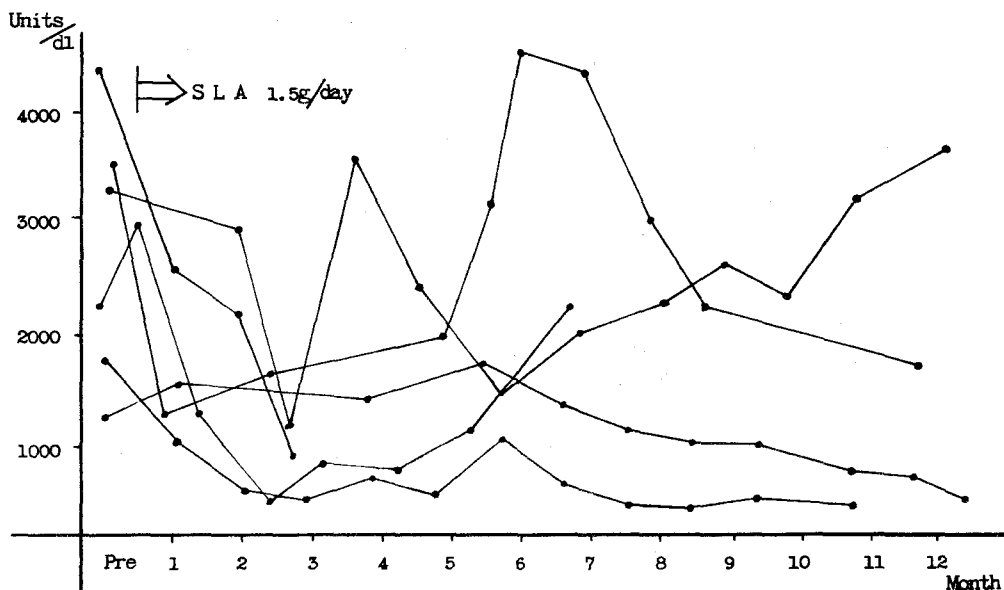
Fig. 4. Serum  $\beta$ -glucuronidase during radiotherapy.

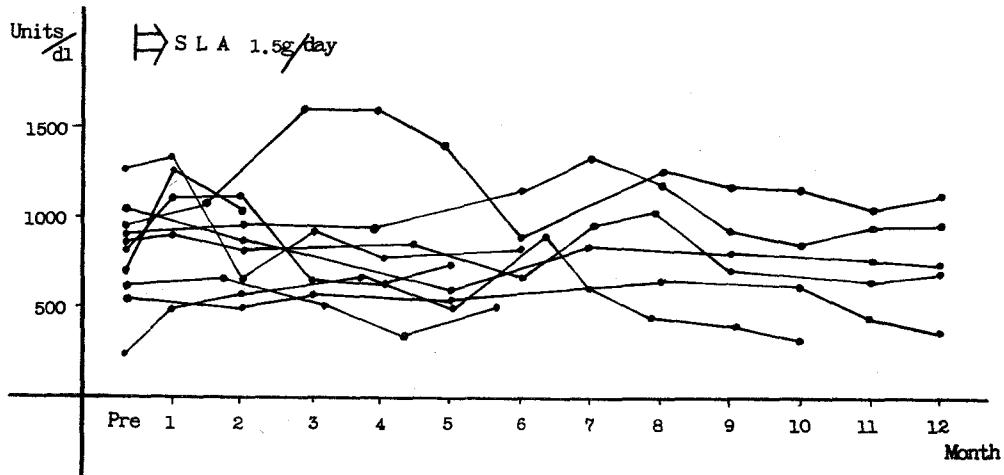
単位以上の高値群6例では、3例に1,000 radsにて減少し、照射線量の増加とともにわずかに上昇をみたものもあるが、6,000 rads 時にはいずれも照射前に比べて低値を示した。また2例では、1,000~2,000 radsで上昇し、2,000~3,000 radsで減少し500単位以下となったが、1例において6,000 rads時に照射前より高値を示した。全般的にみて、尿中 $\beta$ -G値ほど特異な傾向はみられなかった。

3. グルカロン（以下SLAと略す）投与と $\beta$ -G値 (Fig. 5, 6)

膀胱腫瘍の手術後および再発例のうち、放射線治療をおこなっていない症例に対して、 $\beta$ -G抑制剤であるSLA 1.5 g/日を約1年間にわたって経口的に投与し、尿中および血清 $\beta$ -G値を測定した。

尿中 $\beta$ -G値：一部の症例をのぞいて、本剤投与とともに $\beta$ -G値は著明に下降した。投与前3,000単位以上の高値を示した症例でも2~3ヵ月投与ではほぼ正常範囲にまで下降し、再発のみられない症例では、低値であった。しかし明らかに再発がみとめられた症例では、本剤投与にもかかわらず $\beta$ -G値は上昇傾向にあった。

Fig. 5. Urinary  $\beta$ -glucuronidase during administration of SLA.

Fig. 6. Serum  $\beta$ -glucuronidase during administration of SLA.

血清  $\beta$ -G 値：一部には本剤投与により低下がみられた症例もあったが、尿中  $\beta$ -G 値ほど明らかな変化はなかった。すなわち再発の有無あるいは術後の処置方法などによる影響は血清には全くみられず、SLA 投与による変動もほとんど指摘できなかった。

#### 4. 放射線治療後の SLA 投与と尿中 $\beta$ -G 値 (Fig. 7)

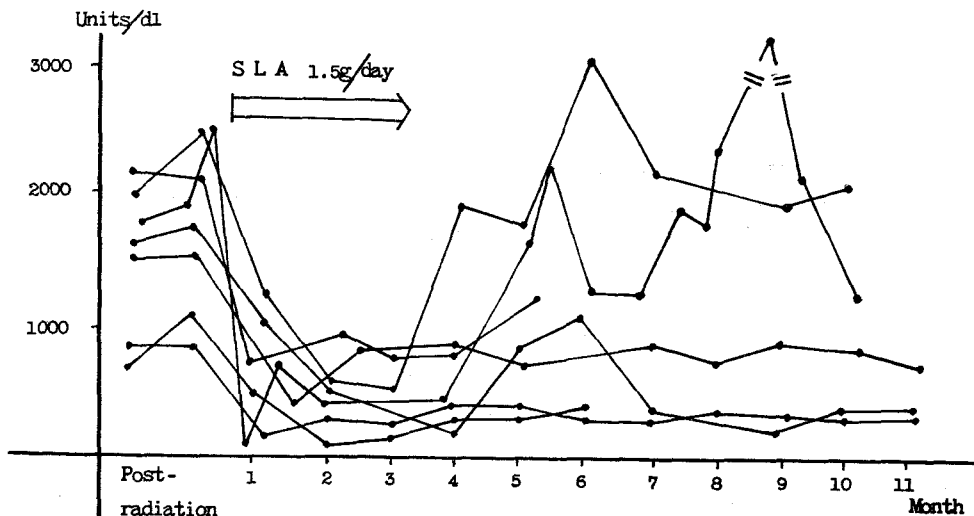
各種放射線照射後、なお異常値を示し 7 例に対して、SLA 1.5 g/日を約 1 年間にわたって経口投与し、尿中  $\beta$ -G 値の変動をみた。その結果、本剤投与とともに、尿中  $\beta$ -G 値は全例に著しい下降をきたし、2～3 カ月目には正常範囲内にまで下降した。そして本剤連用中は、腫瘍の再発の有無にかかわらず低値を示していた。しかし途中で本剤服用を中止した 2 例では、あたかも rebound のように急上昇し、照射前後

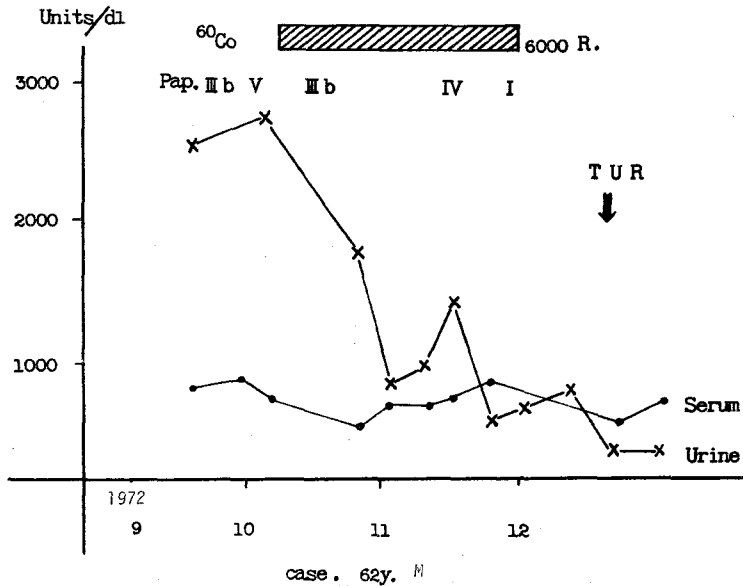
の数倍にも達した。しかし臨床的には諸検査によっても腫瘍の悪化を示した所見は得られなかった。

#### 5. 放射線治療と SLA の併用 (Fig. 8)

症例は 61 才 男性；膀胱腫瘍 stage B<sub>2</sub>，尿中細胞診 class IIIb，生検による組織学的診断は anaplastic carcinoma，尿中  $\beta$ -G 値 200 単位，血清  $\beta$ -G 値 750 単位であった。

放射線照射により、尿中  $\beta$ -G 値が上昇することをすでに経験したので、上記症例に対し、SLA 1.5 g/日、V B<sub>6</sub> 60 mg/日を経口投与し、3 週目より放射線照射を開始した。その結果、1,000 単位以下の正常範囲内での変動に過ぎなかったが、尿中  $\beta$ -G 値はしだいに上昇し、3,000 rads で 540 単位ながら最高値を示し、漸次減少した。さらに血清  $\beta$ -G 値は治療前高値を示

Fig. 7. Urinary  $\beta$ -glucuronidase during administration of SLA after irradiation.

Fig. 8.  $\beta$ -glucuronidase during radiotherapy.

していたが、尿中  $\beta$ -G 値とは逆に減少し、3,000 rads で最低値となり、ふたたび上昇した。この症例は、放射線照射によく反応し、膀胱鏡検査でも腫瘍の縮小著明であったため、放射線照射 4,000 rads で中止し、SLA 内服により経過観察中である。

### 考 察

悪性腫瘍に対する放射線治療は超高压放射線発生装置の開発とともに、放射線生物学の進歩、放射線照射による副作用の control、さらには適当な外科的処置との併用により、放射線治療の役割がしだいに大きくなってきている。膀胱腫瘍においても、最近 Veenema ら<sup>24)</sup>は膀胱腫瘍の治療成績を比較して、放射線照射と外科的処置の併用がもっとも優れていると報告している。

現在おこなわれている治療方法として、①根治的照射、②姑息的照射、③術前照射、④術後照射に分けられる。姑息的照射としては、腫瘍の転移にもとづく疼痛の緩解あるいは出血巣に対する止血効果を期待しておこなう場合が多い。また術後照射は TUR を除いての外科的処置の後、約 1 カ月間の間隔をおいて照射しているが、一般に癒痕化のため感受性も低下しており、さらに副作用が出現しやすいため、腫瘍の control はかなり困難である。したがって膀胱腫瘍に対する放射線治療としては、私たちの教室では根治的照射あるいは術前照射を原則としている。根治的照射としては、全骨盤域に  $^{60}\text{Co}$  により 1,000 rads/週→計 3,000

rads、その照射野を狭くしてペータトロンにより、膀胱部に 1,000 rads/週→計 3,000 rads を追加照射している。術前照射としては、放射線照射にともなう副作用の多いもの、あるいは放射線感受性が低いと判断された症例に対して、 $^{60}\text{Co}$  によって全骨盤域に 3,000～4,000 rads の線量を照射し、約 1 カ月の休止期間をおいて外科的処置をおこなうことを基本としている。

しかしながら、膀胱腫瘍においては、非常に個体差があり、しかも多発性あるいは瀰漫性に発生すること、また早期よりリンパ節転移をきたしやすいこと、さらに放射線に対してさまざまな感受性の相違があることから、治療経過あるいは治療成績もいろいろ差がある。放射線治療中の control としては、詳細な膀胱鏡検査と、X 線検査による細密な観察が必要である。しかし腫瘍の大きさ、表面の変化のみで予後の判定を下すことは危険であり、さらには計画した照射線量でじゅうぶんな permanent control に達しているかどうかもわからない。そのため私たちは、患者に負担なく、確実に材料が採取できる尿中細胞診を利用しており、その成績も子宮癌・肺癌などの報告と同様に優れた方法であることをすでに発表してきた<sup>6)</sup>。しかし放射線照射にともなう細胞の変化も、尿路上皮には不定形が多いこと、さらに細胞構造の判定には相当の技術を要することから、かならずしも一般的な方法とはいえない。

そこで客観的に判断することができる生化学的アプローチとして、悪性腫瘍に高値を示し、なかでも膀胱

腫瘍発生に関係が深いといわれる  $\beta$ -glucuronidase に着目してみた。 $\beta$ -G は哺乳動物のあらゆる組織および体液に存在し、とくに肝、腎、脾および内分泌臓器に活性が高いとされている。この酵素は尿中に排泄される  $\beta$ -glucuronide の加水分解を触媒する作用を持っており、いろいろな生理的・病的変化によって、その活性が変動することはよく知られている<sup>11)</sup>。

膀胱癌との関連については、Boyland<sup>12)</sup> 以来すでに数多くの報告<sup>7,13,14,26)</sup> がみられ、多環性芳香族アミンのグルクロン酸抱合体が、 $\beta$ -G により水解されて発癌の誘因となることは、すでに周知のことである。

私たちが各種疾患について、血清および尿中  $\beta$ -G 値を測定したところ、良性疾患に比べて、膀胱腫瘍では尿中  $\beta$ -G 値の高値例が多かったが、なかには肉眼的にも、組織学的にも明らかに腫瘍が存在していたのに、 $\beta$ -G 値は正常範囲を示した例もあった。さらに腎腫瘍、前立腺疾患で高値を示したこと、および血清  $\beta$ -G 値では、腫瘍群、非腫瘍群ともに変化がなかったことは、症例数の問題、さらには膀胱腫瘍の組織像あるいは staging の問題もあろうが、本酵素が膀胱腫瘍に特異的なものとは思われなかった。

尿中出现した  $\beta$ -G の由来について、Boyland<sup>12)</sup> は血清  $\beta$ -G 値と尿中  $\beta$ -G 値との間に平行関係をみとめたことから、尿中  $\beta$ -G は腎糸球体より濾過されたとしている。これに対し Kerr<sup>13)</sup> は腎組織あるいは尿路上皮から分泌されたもので、膀胱腫瘍での尿中  $\beta$ -G 値の上昇は腫瘍組織から直接尿中へ接触移行するためであるとし、同様の見解をとる報告も多い<sup>4,26)</sup>。組織化学的にも Fishman<sup>14)</sup> は、悪性腫瘍の細胞組織内においてはミトコンドリアに一致して  $\beta$ -G 酵素活性が高いと報告し、膀胱腫瘍でも悪性度の高い組織部分に  $\beta$ -G の強い分布がみられるとの報告が多い<sup>19,20,26)</sup>。

私たちの測定の範囲内では、症例も少ないが血清と尿中の  $\beta$ -G 値とは平行関係はなく、一部では逆比例を示した症例もみられた。このことは尿中出现した  $\beta$ -G は、腫瘍組織そのものから血中に分泌されて腎より排泄されたとする Haije<sup>15)</sup> の報告にほぼ一致するもので、膀胱腫瘍組織に限らず悪性腫瘍では一般に高値を示したのも当然であろう。

膀胱腫瘍の放射線治療に際しての生化学的研究はほとんどない。そこで放射線照射中の経過観察ならびに生化学的アプローチを目的として、<sup>60</sup>Co あるいはベータトロン 1,000 rads ごとに  $\beta$ -G 値の変動を検討した。その結果はすでに述べたように、放射線照射によって  $\beta$ -G 値は多様な変化を示したが、腫瘍の消長に

関係なく多くは照射開始とともに急激に増加し、そのご一時的に増減を示したが 6,000 rads 照射後は照射前に比べて減少していた。このような増加は実際に真の  $\beta$ -G が増加しているのか、あるいはなんらかの類似反応によるとも考えられる。そこで  $\beta$ -G 抑制剤である SLA を投与したところ、尿中  $\beta$ -G 値は急速に減少し、逆に本剤を中止するとまたび急増して異常高値を示した。しかし血清中の  $\beta$ -G 値は尿中  $\beta$ -G 値ほど特異な変化を示さなかった。

一般に放射線照射による酵素活性の変化として、松平<sup>12)</sup>は①細胞構造の変化に伴う、ミトコンドリア、ミクロゾームおよび核からの酵素の遊離、②酵素に対する賦活剤あるいは阻害剤の増減、③酵素の他組織よりの移動、④酵素に富む放射線に感受性の低い細胞の残存、⑤組織構成細胞の比率の変化、⑥酵素自体の変化、などをあげている。

実験的に Pellegrino<sup>15)</sup> はラットに全身 X 線照射をおこない、リンパ組織における  $\beta$ -G 活性を測定した。その結果照射後 2～3 日で臓器は退行変性をきたし 50% の重量減少をみたが、 $\beta$ -G 活性は逆に最大に達した。そして組織の修復とともに  $\beta$ -G 活性も正常化したと報告している。さらに Roth<sup>16)</sup> はラットに 700 rads の X 線を照射したとき、脾において supernatant fraction に  $\beta$ -G 値の 70～100% の上昇をみたが、nuclear および mitochondrial fraction ではやや減少傾向を示した。すなわち  $\beta$ -G の上昇は新しい酵素の合成あるいは活性の増加によるものでなく、相対的な増加であると説明している。

最近わが国でも膀胱腫瘍に対する放射線治療はかなり注目されているが、まだ基礎的研究も少なく、また  $\beta$ -G との関連についての報告はみられない。子宮癌の症例について Watts<sup>17)</sup> は radium 封入あるいは超高压 X 線照射によって尿中および血清  $\beta$ -G 値は 2～3 週間よりともに上昇し、照射終了後は低下した。これは子宮癌組織中の  $\beta$ -G が放射線照射による破壊とともに遊離し、これが血中から腎を通して排泄されたためと報告している。一方、田淵<sup>18)</sup> は子宮癌患者においても同様に  $\beta$ -G 値は高いが、手術あるいは放射線治療により減少したと逆の成績をあげている。そして Takiguchi<sup>23)</sup> は放射線治療をおこなった子宮頸癌患者での血清  $\beta$ -G の変動として、①まず上昇するが、まもなく低下する、②徐々に低下していく、③変化しない、④上昇を続け高値を示す、の 4 型がみられ、これは癌組織の放射線感受性の相違によるものであると説明している。膀胱腫瘍について、私たちの成績では、臨床的には X 線照射により腫瘍の消失・縮小をみとめ



た症例，あるいはなんら変化を示さなかった症例でも，尿中  $\beta$ -G 値は照射線量の増加とともに上昇したが，血清  $\beta$ -G 値には特異な変化がみられなかった。すなわち放射線治療により尿路に面した腫瘍細胞構造の変化をきたし，核，ミトコンドリア，マイクロゾームから本酵素が遊離してそのまま尿中に排泄されたためと考えられる。

膀胱腫瘍の発癌機構において重要な役割を有するといわれる  $\beta$ -G のこのような態度についてはまだ文献的報告もみられず，腫瘍を抑制させるはずの放射線照射と，発癌を促進させる  $\beta$ -G の増加という相反する事実が同時に存在することについて，私たちの成績の範囲内からは明白に説明することは困難である。しかしながら放射線照射により尿中  $\beta$ -G がさまざまな変動を示したことは，腫瘍細胞の放射線に対する感受性の差によって生じたと思われる。したがって尿中  $\beta$ -G 値の測定は膀胱腫瘍の放射線治療における follow up として，腫瘍の消長を示す生化学的な指標の一つとして利用しようと考えている。

## 結 語

膀胱腫瘍の放射線療法における経時的变化の指標として，尿，血清  $\beta$ -glucuronidase を測定した。

1. ①膀胱腫瘍，②腎および腎盂腫瘍，③前立腺腫瘍，④その他(結石，炎症)に分けて  $\beta$ -G 値を測定，膀胱腫瘍群では70%に異常値を示した。②および③群ではいずれも高値であったが，④群では正常範囲にあった。

2. 放射線照射開始とともに，尿中  $\beta$ -G 値は著明に増加し，2,000 R 前後で一時減少したが，3,000~4,000 R でふたたび増加をみた。しかし 6,000 R では初回時よりも減少した。

3.  $\beta$ -G 抑制剤であるグルカロンを投与すると，再発例では全例に  $\beta$ -G 値の著明な下降があったが，腫瘍の増大につれて，しだいに増加傾向もみられた。

4. しかし放射線治療後の症例では，グルカロン投与を中止すると，腫瘍の再発の有無とは無関係に  $\beta$ -G 値の上昇がみられた。

以上より，尿中  $\beta$ -G は腫瘍細胞の放射線に対する感受性の差によって，細胞の破壊程度に応じて直接分泌されたもので，放射線治療における follow up として応用できるとと思われる。

稿を終るにあたり，後藤教授のご指導，ご校閲に深謝いたします。また  $\beta$ -G の測定に際してご協力いただいた中外製薬KKにお礼申し上げます。

なお本論文の要旨の一部は第61回泌尿器科学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) Boyland, E., Wallace, D. M. and Williams, D. C. : Activity of the enzymes sulphatase and  $\beta$ -glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue. *Brit. J. Cancer*, **9**: 62~79, 1955.
- 2) Deweerd, J. H. and Colby, M. Y. Jr. : Bladder carcinoma treated by irradiation and surgery: interval report. *J. Urol.*, **109**: 409~413, 1973.
- 3) Fishman, W. H. and Anlyan, A. J. : Presence of high  $\beta$ -glucuronidase activity in cancer tissue. *J. Biol. Chem.*, **169**: 449~450, 1947.
- 4) Fripp, P. J. : The origin of urinary  $\beta$ -glucuronidase. *Brit. J. Cancer*, **19**: 330~335, 1965.
- 5) Haije, W. J. and v. d. Werf-Messing, B. H. P. : Some investigations into the origin of the  $\beta$ -glucuronidase activity in the urine of patients with cancer of the bladder. *Brit. J. Cancer*, **16**: 570~576, 1962.
- 6) 池田嘉之・竹中生昌・済 昭道：尿路，性器腫瘍細胞診—膀胱癌の放射線療法における効果判定について細胞診の利用。西日泌尿，**35**: 454, 1973.
- 7) 伊東信行・日浅義雄・釜本善之・牧浦幸男・岡嶋英五郎・平松 侃・本宮善恢・石川昌義：N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine による実験的膀胱腫瘍に対する 2, 5-di-O-acetyl-D-glucaro-(1→4) (6→3)-dilacton (グルカロン) の影響について。癌の臨床，**16**: 995~1001, 1970.
- 8) Kaufman, J. J. : Treatment of carcinoma of the bladder with combined radiotherapy, chemotherapy, and surgery. *Arch. Surg.*, **99**: 477~483, 1969.
- 9) Kerr, W. K., Barkin, M., D'Aloisio, J. and Menczyk, Z. : Biochemical factors in the etiology of carcinoma of the bladder: The role of  $\beta$ -glucuronidase. *Cancer*, **16**: 633~638, 1963.
- 10) Mackenzie, A. R., Whitmoore, W. F. Jr. and Nickson, J. J. : Supervoltage x-ray therapy of bladder cancer. *Cancer*, **18**: 1255~1260, 1965.
- 11) 梶屋富一・加藤堅一：臨床酵素学。395~403。朝倉書店，東京，1964。
- 12) 松平寛通：放射線医学。上巻，390~395。医学書院，東京，1966。

- 13) Melicow, M. M., Uson, A. C. and Lipton, R.:  $\beta$ -glucuronidase activity in the urine of patients with bladder cancer and other conditions. *J. Urol.*, **86**: 89~94, 1961.
- 14) 宮川美栄子：2-acetylaminofluorene によるラット膀胱腫瘍発生に対する  $\beta$ -glucuronidase 阻害剤の影響について。泌尿紀要, **16**: 653~669, 1970.
- 15) Pellegrino, C. and Villani, G.:  $\beta$ -glucuronidase activity in lymphatic tissues on the rat after x-ray irradiation of the whole body. *Biochem. J.*, **65**: 599~603, 1957.
- 16) Roth, J. S., Bukousky, J. and Eichel, H. J.: The effect of whole body x-irradiation on the activity of some acid hydrolases in homogenates and subcellular fractions of rat spleen. *Rad. Res.*, **16**: 27~36, 1962.
- 17) Savino, G.: Remote results of telecobalt therapy of malignant tumors of the bladder. *Minerva Radiol.*, **13**: 793~797, 1969.
- 18) Scott, R. Jr., Koff, W. J., Hudgins, P. T. and McCullough, D.: Preoperative irradiation in the surgical treatment of transitional cell cancer of the bladder: Preliminary report based on 12 years of experience. *J. Urol.*, **109**: 405~408, 1973.
- 19) 白石恒雄：膀胱癌患者における  $\beta$ -glucuronidase およびその inhibitor 投与の影響について。泌尿紀要, **15**: 143~170, 1969.
- 20) 園田孝夫： $\beta$ -glucuronidase の生化学的ならびに組織化学的研究。日泌尿会誌, **50**: 163~178, 1959.
- 21) Stein, J. J. and Kaufman, J. J.: The treatment of carcinoma of the bladder with special reference to the use of preoperative radiation therapy combined with 5-FU. *Am. J. Roentgenol.*, **102**: 519~529, 1968.
- 22) 田淵 昭・森脇一彦：子宮癌に対する血清  $\beta$ -glucuronidase の臨床的意義について。癌の臨床, **3**: 806~811, 1957.
- 23) Takiguchi, Y.: Studies on the effect of estrogen on the radiosensitivity of cervical cancer with special reference to the patterns of serum lactic dehydrogenase,  $\beta$ -glucuronidase. *Kyushu J. Med. Sci.*, **14**: 403~419, 1963.
- 24) Veenema, R. J., Guttman, R., Uson, A. C., Senyszyn, J. and Romas, N. A.: Improved clinical definition of bladder carcinoma by preoperative external radiotherapy. *J. Urol.*, **109**: 397~401, 1973.
- 25) Watts, C., MacVicar, J. and Goldberg, D. H.: The effect of therapeutic radiation on serum and urine  $\beta$ -glucuronidase. *Brit. J. Cancer*, **20**: 282~290, 1966.
- 26) 米瀬泰行：泌尿器科領域における  $\beta$ -glucuronidase の研究。日泌尿会誌, **54**: 211~238, 1963.  
(1973年11月10日迅速掲載受付)